

Vergleichende Untersuchungen
über den Einfluß des Beta-Sympathicolyticums Kö 592
und von Alkohol auf Funktion und Stoffwechsel
des Gehirns

von

Wolfgang Vierling

aus Weiden/Opf.

1967

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg.
Direktor: Prof. Dr. F. Heim

Vergleichende Untersuchungen
über den Einfluß des Beta-Sympathicoliticums Kö 592
und von Alkohol auf Funktion und Stoffwechsel
des Gehirns

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Wolfgang Vierling

aus Weiden/Opf.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Wetterer

Referent: Prof. Dr. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 1967

Für die freundliche Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Heim meinen besten Dank sagen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533903_0107

Die Wirkung des Alkohols auf das Zentralnervensystem besteht in Änderungen seiner Funktion (Enthemmung, Sedierung, Narkose) und seines Stoffwechsels. Im Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns kommt es zu einer verstärkten Glykogenolyse (Ammon, Estler und Heim¹; Heim, Ammon, Estler und Mikschiczek²). Sie steht im Gegensatz zu den Befunden bei Anwendung anderer sedierender Stoffe, die zu einer Zunahme des Glykogengehaltes im Gehirn führen (Übersicht bei Ammon, Estler und Heim¹). Die verstärkte Glykogenolyse nach Alkohol wurde von uns als Folge einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark erklärt. Die unter physiologischen Bedingungen für Katecholamine nahezu impermeable Blut-Hirnschranke wird in Gegenwart von Alkohol, wie Estler und Ammon³ zeigen konnten, für Katecholamine durchlässig. Katecholamine stimulieren bekanntlich das glykogenolytische System, indem sie Umwandlung von ATP in das zyklische 3,5-AMP beschleunigen, eine Verbindung, die die Phosphorylase und damit den Abbau von Glykogen zu Glucose-1-Phosphat aktiviert. Weiterhin sehen wir nach Alkohol im Zentralnervensystem eine verminderte Glykolyse und einen Anstieg der energiereichen Phosphate ATP und Kreatinphosphat. Wir deuteten diese Vorgänge als Zeichen eines verminderten Energiebedarfs und diesen als Folge der herabgesetzten Funktion des Zentralnervensystems (Ammon, Estler und Heim¹; Heim, Ammon, Estler und Mikschiczek²).

β -Sympathicolitica sind Verbindungen, die in spezifischer Weise adrenerge β -Rezeptoren blockieren. Die das glykogenolytische System stimulierende Wirkung der Katecholamine soll über eine Erregung der adrenergen β -Rezeptoren zustande kommen. Durch Vorbehandlung mit β -Sympathicolitica dürfte sich deshalb die Frage, ob die nach Alkohol zu beobachtende verstärkte Glykogenolyse im Gehirn als Folge einer Katecholaminfreisetzung und Katecholaminaufnahme in das Gehirn aufzufassen ist, klären lassen. Der Anwendung von β -Sympathicolitica für derartige Untersuchungen steht aber entgegen, daß diese Substanzen, wie von Leskovsky und Tardos⁴; Murrmann, Almirante und Sacconi-Guelfi⁵; Engelhardt⁶ nachgewiesen werden konnte, selbst eine Eigenwirkung auf das Gehirn besitzen, die sich im Sinne einer Hemmung zentraler Funktionen äußert. Es ist deshalb zu erwarten, daß β -Sympathicolitica auch den Stoffwechsel des Zentralnervensystems beeinflussen. Für das Propranolol konnte bereits durch Estler und Ammon⁷ gezeigt werden, daß es, wie andere zentraldämpfende Stoffe, zu einer Einschränkung des glykolytischen Kohlenhydratabbaus führt. Es interessierte uns deshalb, ob auch Kö 592, ein 1-(Isopropylamino)-3-(m-Toloxyl)-2-Propanol.HCl, zentralhemmende Eigenschaften besitzt, die mit entsprechenden Veränderungen des Stoffwechsels des Zentralnervensystems einhergehen.

Aus diesem Grunde haben wir Untersuchungen über den Einfluß von Kö 592 auf Funktion und Stoffwechsel des Gehirns durchgeführt. Wir bestimmten an weißen Mäusen deren Spontanmotilität und den Haltereflex. Beide Tests bieten gewisse Hinweise auf den Funktionszustand des Zentralnervensystems. Wir untersuchten weiterhin den Glykogengehalt, den Glucose-, Pyruvat- und

Lactatgehalt sowie den Kreatinphosphat- und ATP-Gehalt des Gehirns nach alleiniger Verabreichung von Kö 592. Die gleichen Untersuchungen wurden außer nach Kö 592 auch nach Alkohol allein und nach gleichzeitiger Verabreichung beider Stoffe durchgeführt. Zweck der letztgenannten Versuche war, festzustellen, in welcher Weise durch Vorbehandlung mit einem β -Sympathicoliticum Stoffwechselwirkungen des Alkohols auf das Gehirn beeinflußt werden.

Methodik:

Die Versuche wurden an weiblichen, weißen Mäusen des Stammes NMRI, die bei einer Raumtemperatur von 24° C und Standardfutter Altromin R (Fa. Altromin-GmbH, Lage/Lippe) durchgeführt.

Versuchsanordnung:

Eine erste Gruppe erhielt 50 μ g/g des β -Sympathicoliticums Kö 592 (1-(Isopropylamino)-3-(m-Toloxyl)-Propanol.HCl) subcutan injiziert. 40 und 60 min nach der Injektion wurde im Gehirn dessen Gehalt an Glykogen, Glucose, Pyruvat, Lactat, ATP und Kreatinphosphat bestimmt. Die Verhaltensteste wurden nach 40, 50 und 60 min durchgeführt.

Eine zweite Gruppe erhielt 1,5 mg/g Alkohol als 20%ige (w/v) wässrige Lösung i. v. injiziert. Die Bestimmung der Hirnmetaboliten erfolgte 10 und 30 min nach der Injektion, die Verhaltensversuche wurden nach 10, 20 und 30 min durchgeführt.

In einer dritten Gruppe erhielten die Tiere 50 μ g/g Kö 592 subcutan. Nach 30 min wurde den auf diese Weise vorbehandelten Tieren 1,5 mg/g Alkohol i. v. injiziert. Die Bestimmung des Metabolitgehaltes im Gehirn erfolgte 10 und 30 min nach der Alkoholinjektion.

Als Kontrollen dienten bei den Metabolitbestimmungen unbehandelte Tiere, da nach den Ergebnissen früherer Versuche die intravenöse Verabreichung von 0,9%iger Kochsalzlösung keinen Einfluß auf den Metabolitgehalt des Gehirns hatte (Ammon, Estler und Heim¹). Bei den Verhaltensversuchen erhielten die Kontrolltiere anstelle von Alkohol bzw. von Kö 592 eine gleichgroße Menge 0,9%iger Kochsalzlösung i. v.

Bestimmung des Metabolitgehaltes im Gehirn:

Zur Bestimmung der Hirnmetaboliten wurden die Tiere in flüssiger Luft getötet und das Gehirn in gefrorenem Zustand aus der Schädelkapsel herauspräpariert. Im Gehirn bestimmten wir dessen Gehalt an Glykogen (Kemp und Kits von Heijningen⁸), Glucose* (Hugget und Nixon⁹), Pyruvat* (Bücher¹⁰), Lactat* (Scholz und Mitarb.¹¹), ATP* (Bücher und Schuart¹²) und Kreatinphosphat (Thorn u. Mitarb.¹³).

Die in den Abbildungen angegebenen Werte enthalten Mittelwerte und, soweit nichts anderes angegeben, deren Standardabweichungen (S. E. M.). Sie wurden aus je 5–15 Einzelbestimmungen gewonnen.

Verhalten der Versuchstiere:

Der Haltere reflex wurde durch Aufbringen auf einen horizontal gespannten Draht geprüft (Julou¹⁴). Die Zahl der Einzelversuche betrug 40. In der Abb. 1 sind der Prozentsatz des negativ ausgefallenen Haltere reflexes und

* Biochemica-Test-Combinationen Boehringer, Mannheim

die dazugehörigen Vertrauensgrenzen angegeben. Die Motilität wurde als Orientierungsmotilität sofort nach Einbringen der Tiere in einen kreisförmigen Laufgang gemessen. Registriert wurden die pro 10 min über eine Lichtschranke ausgelösten Kontakte. Die Zahl der Einzelversuche betrug 20. In der Abb. sind die Mittelwerte und ihre Standardabweichung (S. E. M.) angegeben.

V Versuchsergebnisse:

1. Der Einfluß von Kö 592 auf Verhaltensteste und Metaboliten des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels im Gehirn.

40, 50 und 60 min nach der Injektion von Kö 592, also jeweils 10, 20 und 30 min nach Beginn der Motilitätsmessung, ist die Orientierungsmotilität signifikant vermindert und der Haltere reflex bei 35% der Tiere nicht mehr vorhanden (Abb. 1). Der Gehalt des Gehirns an Glykogen hat nach 60 min

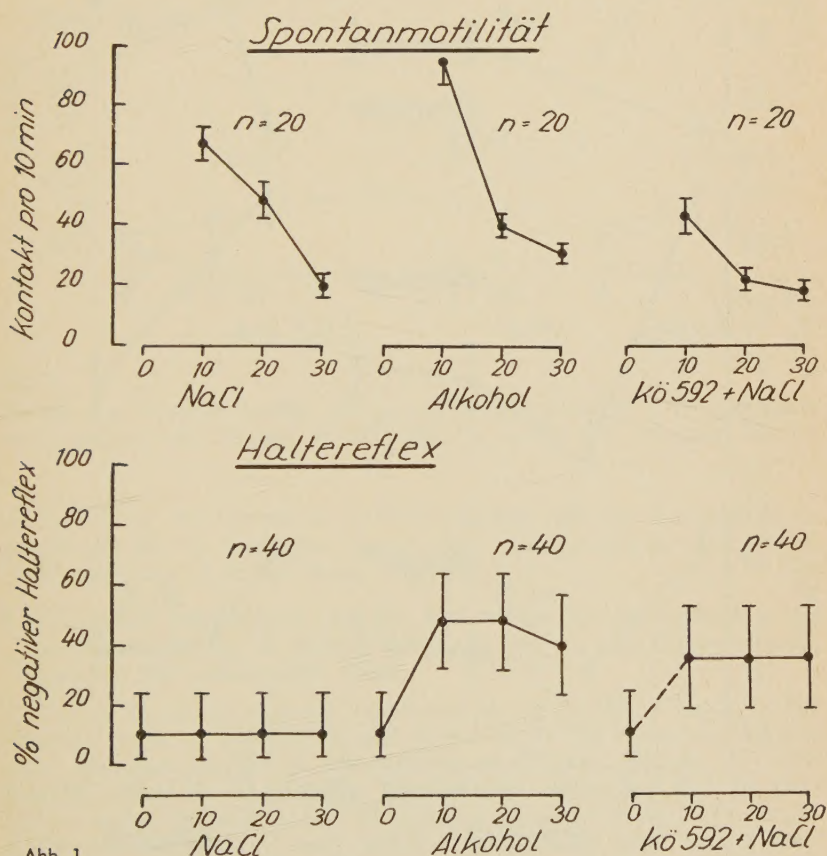


Abb. 1

Spontane Orientierungsmotilität und Haltere reflex weißer Mäuse nach 0,01 ml/g 0,9% NaCl i. v., 1,5 mg/g Alkohol i. v. und 0,01 ml/g 0,9% NaCl i. v. 30 min nach 50 µg/g Kö 592 s. c.

geringfügig zugenommen, der an Glucose, ATP und Kreatinphosphat ist nach 40 und 60 min signifikant erhöht, der an Pyruvat und Lactat signifikant vermindert (Abb. 2 und 3).

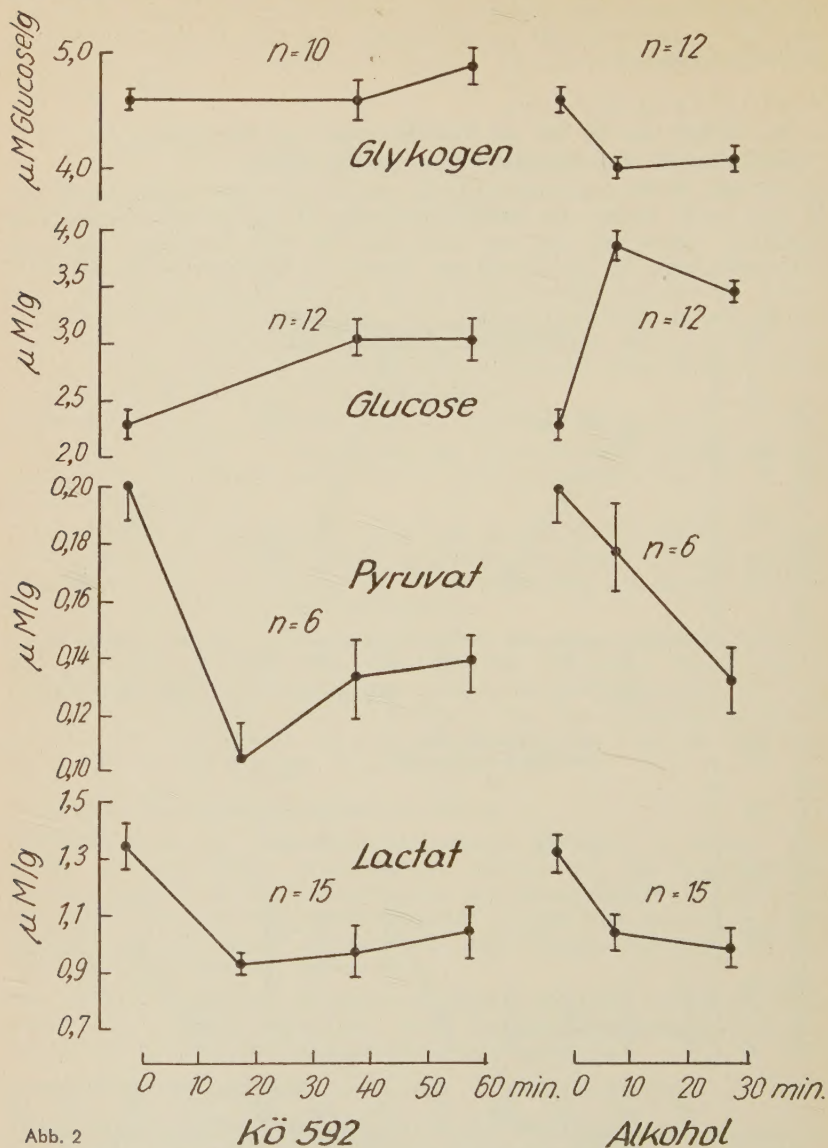


Abb. 2

Gehalt des Gehirns weißer Mäuse an Glykogen, Glucose, Pyruvat und Lactat nach s. c. Injektion von 50 $\mu\text{g/g}$ Kö 592 und i. v. Zufuhr von 1,5 mg/g Alkohol

2. Der Einfluß von Äthanol auf Verhaltensteste und Metaboliten des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels im Gehirn.

10, 20 und 30 min nach der Alkoholinjektion ist der Haltere reflex bei 47% der Tiere nicht mehr vorhanden, die Motilität ist nur nach 10 min erhöht, nach 20 und 30 min nicht mehr signifikant von der der Kontrollen verschieden (Abb. 1).

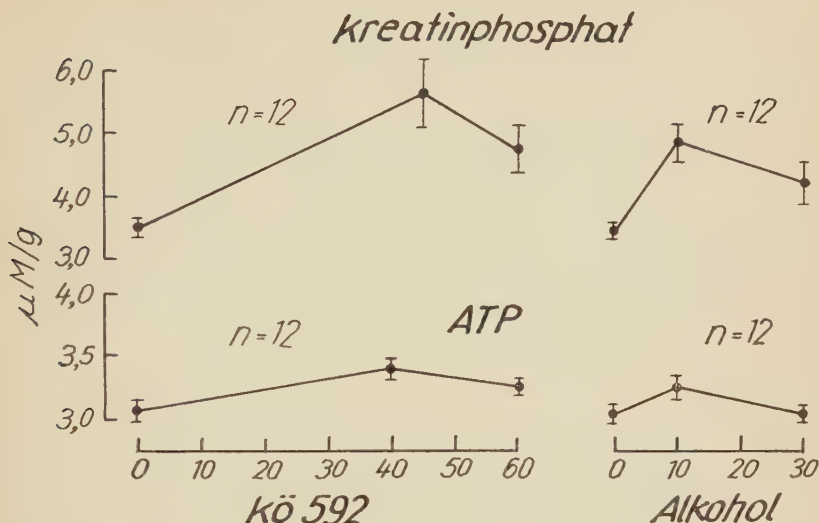


Abb. 3

Gehalt des Gehirns weißer Mäuse an Kreatinphosphat und ATP nach s. c. Injektion von 50 µg/g Kö 592 und i. v. Zufuhr von 1,5 mg/g Alkohol

Im Gehirn ist der Gehalt an ATP unverändert, der an Kreatinphosphat erhöht und der an Glykogen, Pyruvat und Lactat erniedrigt. Der Gehalt an Glucose liegt über der Norm (Abb. 2 und 3).

3. Der Einfluß von Äthanol auf die Metaboliten des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels im Gehirn, bei Tieren, die mit dem β -Sympathicoliticum Kö 592 vorbehandelt waren.

Bei Tieren, die 30 min nach der Verabreichung von Kö 592 1,5 mg/g Alkohol bekamen, traten im Vergleich zu den Tieren, die Kö 592 allein bzw. Alkohol allein erhielten, im Gehalt des Gehirns an Glucose, Pyruvat, ATP und Kreatinphosphat keine deutlichen Unterschiede auf, so daß auf die Darstellung dieser Befunde in den Abbildungen verzichtet wurde. Der Lactatgehalt des Gehirns war etwas stärker erniedrigt als nach Kö 592 bzw. Alkohol allein. Der Glykogengehalt des Gehirns jedoch, der nach Alkohol allein abnahm, nach Kö 592 allein geringfügig erhöht war, wurde durch Alkohol nach Vorbehandlung mit Kö 592 nicht gesenkt (Abb. 4).

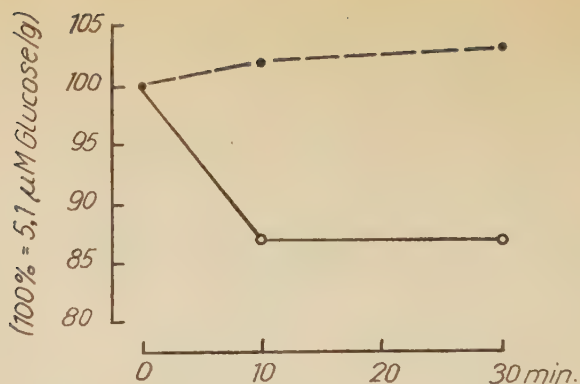


Abb. 4

Glykogengehalt des Gehirns weißer Mäuse. — nach i.v. Injektion von 1,5 mg/g Alkohol; - - - - nach i.v. Injektion von 1,5 mg/g Alkohol bei Mäusen, die 30 min vor der Alkoholinjektion 50 µg/g des β-Sympathicoliticums Kö 592 s.c. erhielten.

100% = Kontrollwert;

$P \leq 0,05$

Diskussion:

Nach Verabreichung von 5 bzw. 20 mg/kg Propranolol konnten Estler und Ammon⁷ sowie Estler und Ammon¹⁵ im Hirnstoffwechsel eine Zunahme von Glykogen und Glucose sowie eine Abnahme von Pyruvat und Lactat bei praktisch unverändertem Gehalt an energiereichen Phosphaten (nach 5 mg/kg) beobachten. Die Zunahme der Ausgangsprodukte der Glykolyse, Glykogen und Glucose, sowie die Abnahme von deren Endprodukten Pyruvat und Lactat wurde von den Autoren als Ausdruck einer Einschränkung des anaeroben Kohlenhydratabbaus als Folge der herabgesetzten Funktion des Gehirns gedeutet. Nach Verabreichung von Kö 592 weisen verminderte Spontanmotilität sowie eingeschränkter Haltere reflex ebenfalls auf eine zentrale Dämpfung hin. Die Änderungen im Metabolitgehalt des Gehirns, wie geringfügige Zunahme von Glykogen, Zunahme von Glucose sowie Abnahme von Pyruvat und Lactat sprechen für eine Einschränkung des glykolytischen Kohlenhydratabbaus. Diese Änderungen stimmen mit denen überein, die nach Verabreichung des β-Sympathicoliticums Propranolol beobachtet wurden (Estler und Ammon⁷; Estler und Ammon¹⁵). Auf einen verminderten Energiebedarf des Gehirns weisen die Zunahme von ATP und Kreatinphosphat.

Die zentral dämpfende Wirkung des Alkohols zeigt sich in unseren Versuchen am teilweise negativen Ausfall des Haltere reflexes, während die Orientierungsmotilität in diesem Fall weniger typisch für eine Sedierung ist, wahrscheinlich deswegen, weil es zunächst zur Ausschaltung von Hemmungsbahnen kommt und die Tiere einen gewissen Lauftrieb erhalten. Im Metabolitgehalt des Gehirns finden sich neben einer Abnahme von Pyruvat und Lactat eine Zunahme von Glucose und Kreatinphosphat. Die Energieproduktion scheint größer zu sein als der Verbrauch, sodaß der Abbau der Glucose eingeschränkt werden kann.

Alkohol führt im Gehirn zu einer gesteigerten Glykogenolyse, die offensichtlich über eine vermehrte Adrenalinfreisetzung (Abelin und Mitarb.¹⁶; Klingman und McGoodall¹⁷; Perman¹⁸) zustande kommt. Wie Estler und Ammon³ zeigen konnten, war der glykogenolytische Effekt des Alkohols im Gehirn bei adrenaletomierten Mäusen nicht nachweisbar. Dagegen führte die i. v. Injektion von Adrenalin nach der Behandlung mit Alkohol zu einer weiteren Abnahme des Glykogengehaltes im Gehirn, während die i. v. Injektion von Adrenalin bei unbehandelten Kontrollen ohne Einfluß auf den Glykogengehalt des Gehirns blieb. Die Autoren schlossen daraus, daß unter Alkohol die Blut-Hirnschranke für die sonst nicht permeierenden Katecholamine durchlässig wird und diese dort zu einer gesteigerten Glykogenolyse führen. Da, wie aus Abb. 4 hervorgeht, die Vorbehandlung mit dem β -Sympathicolyticum Kö 592 die unter Alkohol alleine auftretende verstärkte Glykogenolyse verhindert, darf ebenfalls angenommen werden, daß es sich bei dem glykogenolytischen Effekt des Alkohols um eine Wirkung handelt, an der die unter Alkohol vermehrt freigesetzten Katecholamine wesentlich beteiligt sind.

Unsere Befunde zeigen weiter, daß die Änderungen im glykolytischen Kohlenhydratabbau und im Gehalt des Gehirns an ATP und Kreatinphosphat nach Verabreichung des β -Rezeptorenblockers Kö 592 denen ähnlich sind, die wir nach zentraler Sedierung durch Alkohol aber auch nach anderen zentral dämpfenden Stoffen (Übersicht bei Ammon, Estler und Heim¹ beobachten können.

Zusammenfassung:

Die s. c. Verabreichung von 50 µg/g des β -Sympathicolyticums Kö 592 führt zur Einschränkung zentralnervöser Funktionen, wie aus der Abnahme der Orientierungsmotilität und der Beeinträchtigung des Haltere reflexes hervorgeht. Gleichzeitig wird im Gehirn eine Zunahme von Glykogen, Glucose, ATP und Kreatinphosphat sowie eine Abnahme von Pyruvat und Lactat beobachtet. Die Zunahme von Glykogen und Glucose sowie die Abnahme von Pyruvat und Lactat werden als Ausdruck einer Einschränkung des glykolytischen Kohlenhydratabbaus gedeutet, die ihre Ursache in der herabgesetzten Funktion des Gehirns und, wie aus der Zunahme von ATP und Kreatinphosphat hervorgeht, in einem verminderten Energiebedarf hat.

Auch nach i. v. Verabreichung von 1,5 mg/g Alkohol kommt es zur Einschränkung zentralnervöser Funktionen. Mit Ausnahme des Glykogengehaltes des Gehirns, der nach Alkohol abnimmt, entsprechen alle Änderungen im Metabolitgehalt des Gehirns wie Zunahme von Glucose und Kreatinphosphat sowie Abnahme von Pyruvat und Lactat, denen nach Verabreichung anderer zentral dämpfender Stoffe, aber auch denen nach Verabreichung des β -Sympathicolyticums Kö 592.

Die Abnahme des Glykogengehaltes im Gehirn nach Alkohol läßt sich verhindern, wenn man die Tiere vor der Alkoholzufuhr mit Kö 592 behandelt. Dieser Befund beweist wieder, daß die nach Alkohol beschleunigte Glykogenolyse im Gehirn nicht auf diesen selbst, sondern auf die von ihm vermehrt freigesetzten Katecholamine zurückzuführen ist.

Literatur:

1. H. P. T. Ammon, C.-J. Estler und F. Heim, Arch. int. Pharmacodyn. **154**, 108, 1965.
2. F. Heim, H. P. T. Ammon, C.-J. Estler und D. Mikschiczek, Med. Pharmacol. exp. **13**, 361, 1965.
3. C.-J. Estler und H. P. T. Ammon, J. Neurochem. **12**, 871, 1965.
4. G. Leskowski und L. Tardos, J. Pharm. a. Pharmacol. **17**, 518, 1965.
5. W. Murrmann, L. Almirante und M. Saccani-Guelfi, J. Pharm. a. Pharmacol. **18**, 317, 1966.
6. A. Engelhardt, persönl. Mitteilung.
7. C.-J. Estler und H. P. T. Ammon, Biochem. Pharmacol. **15**, 2031, 1966.
8. A. Kemp und A. J. M. Kits van Heijningen, Biochem. J. **56**, 646, 1954.
9. A. S. G. Huggett und D. A. Nixon, Lancet **237**, 368, 1957.
10. Th. Bücher unveröffentlicht.
11. R. Scholtz, H. Schmitz, Th. Bücher und O. Lampen, Biochem. Z. **331**, 71, 1959.
12. Th. Bücher und Schuart, unveröffentlicht.
13. W. Thorn, G. Pfeleiderer, R. A. Frowein und I. Ross, Pflügers Arch. ges. Physiol. **261**, 334, 1955.
14. Julou: unveröffentlicht, zitiert nach S. Courvoisier: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine, J. clin. exp. Psychopath. **17**, 25, 1956.
15. C.-J. Estler und H. P. T. Ammon, J. Neurochem. **14**, 799, 1967.
16. I. Abelin, C. Herren und W. Berli, Helv. med. Acta **25**, 591, 1958.
17. G. J. Klingman und C. McGoodall, J. Pharmacol. exp. Ther. **121**, 313, 1957.
18. E. S. Perman, Acta physiol. scand. **51**, 68, 1961.

Lebenslauf.

Ich, Wolfgang Vierling, wurde am 8. 10. 1942 in Weiden, als Sohn des Diplomlandwirtes Wilhelm Vierling und seiner Ehefrau Hedwig, geb Jaeger, als drittes Kind geboren.

Im Jahre 1948 trat ich in die Weidener Max-Reger-Volksschule ein. Nach vier Klassen Volksschule wechselte ich 1952 auf die Oberrealschule Weiden über und unterzog mich dort im Juli 1961 der Reifeprüfung.

Im Wintersemester desselben Jahres begann ich an der Universität Erlangen mit dem Medizinstudium. Im Juli 1962 legte ich das Vorphysikum und im Mai 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Das 8. Semester verbrachte ich an der Universität München.

Ich beendete mein Studium mit der ärztlichen Staatsprüfung am 18. August 1967.

Seit 1. November 1967 bin ich am Krankenhaus Kempfenhausen der Stadt München als Medizinalassistent beschäftigt.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

